Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Breslau
(Direktor: **Professor Dr. Bittorf**)
und
Dr. med. Kontnys Waldsanatorium Obernigk
(Chefarzt: **Dr. med. Zwirner**)

Das neue Kupferpräparat Ebesal und seine Wirkung in der Behandlung der Lungentuberkulose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der Medizin
bei der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelm-Universität Breslau

vorgelegt von

Erwin Hampel

Breslau 1941
Druck von Anton Schreiber, Breslau 1

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

Referent: Prof. Dr. Bittorf
Dekan: Prof. Dr. Gottron

Gliederung

A. Einleitung.

B. Das neue Kupferpräparat Ebesal (Cuprion).

1. Geschichtliches über die Kupfertherapie.
2. Allgemeines über das Ebesal.
3. Speicherung und Ausscheidung des Ebesals.
4. Dosierung.
5. Verträglichkeit.

C. Die Behandlungsergebnisse der einfachen Ebesal- und der kombinierten Ebesal-Thyteban-Kur, nachgewiesen an 45 eigenen Krankheitsfällen.

1. Einiges über das Thyteban.
2. Die Indikationsstellung für die Ebesalbehandlung.
3. Die Beeinflussung des Allgemeinbefindens.
4. Einwirkung auf die Blutsenkung.
5. Das Differentialblutbild.
6. Die Leukocytenwerte.
7. Beeinflussung der Bazillenausscheidung.
8. Wiederherstellung der Berufsfähigkeit.
9. Die Auswirkungen auf den Röntgenbefund.
10. Die Wirkung des Ebesals auf die Larynxtuberkulose.

D. Zusammenfassung der Erfahrungen mit Ebesal und der Behandlungsergebnisse mit diesem.

E. Kurze Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse der Ebesalbehandlung bei Tuberkulose unter Berücksichtigung aller bisher hierüber erschienenen Arbeiten.

A.

Obwohl vor allem in jüngster Zeit immer wieder versucht wird, die Tuberkulose möglichst weitgehend durch Ausschließung der Infektionsmöglichkeiten in ihrer Verbreitung einzudämmen und die Infektionsquellen durch entsprechende Behandlung auszuschalten, ist es doch bei dem derzeitigen Stand der Tbc.-Therapie trotz aller Fortschritte von Wert, neue Präparate und Behandlungsmethoden, die Aussicht auf Erfolg zu bieten scheinen, genau auszuprobieren und zu erforschen.

In letzter Zeit wurde von „Bayer" das Kupferpräparat „Ebesal" als Therapeutikum in die Behandlung vorzugsweise der Lungentuberkulose neu eingeführt und verschiedenen Ortes bereits auf seine Wirksamkeit untersucht. Das Präparat, das in seiner Wirkung den Goldsalzen etwa gleichzusetzen ist, scheint allein schon wegen seiner Wirtschaftlichkeit gegenüber den Goldpräparaten bei guten Behandlungsergebnissen berufen zu sein, eine bedeutende Rolle zu spielen.

Es wurde auch bei uns erprobt, und in nachstehender Arbeit soll unter anderem die Wirksamkeit des Ebesals in der Behandlung der Lungentuberkulose an 45 Krankheitsfällen untersucht werden, von denen 15 zugleich mit Thyteban behandelt wurden.

B.

1. Das Kupfer ist als Therapeutikum seit Jahrhunderten bekannt. Bereits von Paracelsus wird es gegen dyskrasische Zustände angewandt. In die Therapie der Lungentuberkulose wurde es durch den Franzosen Luton 1894 eingeführt, der lösliche Kupfersalze verwendete. Nach ihm gebraucht Kobert Kupfer-Hämolpillen. 1912 berichtete auf

dem Internationalen Tuberkulose-Kongreß in Rom die Gräfin von Linden über gute Heilergebnisse mit Kupferverbindungen im Tierversuch, die jedoch von anderen Autoren nicht bestätigt wurden (Schröder, Gideon Wells, Uhlenhut, Bürgers und Corper). Eggers stellt im Tierversuch heilende Wirkung bei subcutaner Anwendung einer Kupferchloridlösung und der percutan applizierten Lekutylsalbe fest. Von mehreren Autoren wird nach Kupfergaben eine besonders starke roburierende Wirkung angegeben, sodaß es von diesen in seiner Wirkung neben das Arsen gestellt wird. Hierüber berichtet auch Rademacher, der einen Selbstversuch durchführte, bei dem er acht Monate hindurch täglich 0,25 g Kupferoxyd zu sich nahm. Die Eßlust wurde wesentlich gesteigert, mitunter bis zum Heißhunger (zitiert nach Goralewski).

Jede Kupfertherapie scheiterte bisher jedoch fast immer an der starken Giftigkeit der verwendeten Präparate, da bei Tieren Nierenschäden ebenso wie auch beim Menschen Eiweißausscheidung im Harn und Nephritis oft schon nach Anwendung von Kupfersalben festzustellen waren.

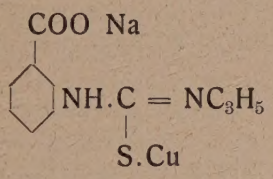
Schröder kommt zu dem Schluß, daß Kupfersalben bei lupösen Hautprozessen eine günstige Wirkung haben, daß aber im übrigen durch die meisten Nachprüfer ein Versagen der Kupfertherapie beobachtet worden sei. Auch Bacmeister stellte in einem Referat über die klinische Bedeutung der Chemotherapie auf der Deutschen Tuberkulose-Tagung 1937 fest, daß die Kupfertherapie wegen ungenügender Wirkung auf den tuberkulösen Herd, vor allem aber wegen seiner Giftigkeit, wohl allgemein verlassen sei. Als Verfechter der Kupfertherapie sind nach Schröder in der Hauptsache übrig geblieben: Gauvain und Ellis, Ritter, Pohl-Drasch. Aber auch F. Klemperer vertritt die Ansicht, daß die Kupferbehandlung einen Vergleich mit der Goldtherapie durchaus aushält und daß kein Grund besteht, das Gold so in den Vordergrund zu stellen.

Die Wirksamkeit der Kupferpräparate wurde zuerst als parasitotrop angesehen. Feldt widerlegte diese Ansicht (zitiert nach Schröder). Heute ist die Wirksamkeit des Kupfers im wesentlichen wohl gleichzusetzen mit der des Goldes sowie anderer chemotherapeutischer Präparate in der Tuberkulosebehandlung. Sie beruht nicht auf einer Abtötung des Virus, sondern nach der derzeit herrschenden Ansicht auf einer Steigerung der Abwehrreaktion im Sinne

einer unspezifischen Reiztherapie, wobei das reticuloendotheliale System und vor allem die Histocyten eine besondere Rolle spielen (Feldt, Schott, Jungbluth und Kitschersky).

2. Da mindestens eine gewisse Wirksamkeit des Kupfers auf den Ablauf einer Tuberkuloseerkrankung nicht bestritten wird, selbst von Gegnern dieser Behandlung nicht, diese vielmehr in der Hauptsache meist wegen der zu starken Giftwirkung der bisher verwendeten Kupferpräparate aufgegeben wurde, werden jetzt wieder neue Versuche unternommen, die in den Hintergrund getretene Therapie mit Kupfersalzen zu beleben, nachdem von Bayer mit dem „Ebesal" ein neues Mittel gefunden wurde, welches bedeutend weniger giftig ist, als alle bisherigen entsprechenden Präparate.

Es handelt sich bei dem Ebesal um ein Kupfersalz des m-allylthioharnstoffbenzoesauren Natriums mit folgender Konstitutionsformel:



Es besitzt einen Kupfergehalt von 19 %.

Das Ebesal wird in Trockenampullen zu 0,01, 0,025, 0,05 und 0,1 g in den Handel gebracht und ist in destilliertem Wasser leicht lösbar. Je nach Höhe der Dosis verwendet man 1,0 bis 3,0 ccm Aqua dest. als Lösungsmittel. Die Ebesallösung ist nach Angaben der Herstellerfirma halbkolloidal. Die Teilchen besitzen eine negative Ladung und eine angenäherte Kugelform, was auf eine gute intravenöse Verträglichkeit schließen läßt. Die Lösungen werden zweckmäßig stets frisch hergestellt, da bei älteren und aufgekochten Lösungen eine Vermehrung der Moleküle in der Volumeneinheit auftritt.

3. Über therapeutische Tierversuche liegen bisher keine Veröffentlichungen vor; dagegen stellte Goralewski im Tierversuch fest, daß die Speicherung des Ebesals in der Hauptsache in Leber und Milz, daneben aber auch in der Niere, der Lunge, dem Hirn und dem Darm erfolgt. Ausgeschieden wird es vorwiegend durch den Darm; die

Ausscheidungsgeschwindigkeit ist gering und erstreckt sich über Monate. Noch zwei Monate nach der letzten Injektion wurden stark erhöhte Kupferwerte in den Tierorganen festgestellt. Andere neuere und ältere Tierversuche ergaben, daß Kupfer auch im Pankreas, dem Nervensystem und den Muskeln gespeichert wird. Nach diesen Untersuchungen erfolgt die Ausscheidung kontinuierlich durch Galle, Magen- und Darmdrüsen, auch durch Pankreas, Nieren und Speicheldrüsen. Bei den Versuchen Goralewskis zur Feststellung der Speicherung und Ausscheidung des Ebesals wurden bei allen Versuchstieren Nierenschäden festgestellt in Gestalt von Nephrose und Schrumpfniere, sowie Eiweißausscheidung im Urin. Diese Beobachtung läßt jedoch nicht den Schluß zu, daß ein Nierenschaden bei therapeutischen Dosen eintritt, da bewußt starke Überdosierungen vorgenommen wurden. Die Dosis betrug pro Injektion 10 mg auf 1 kg Kaninchen. Daß hierbei Schäden in den Nierengefäßen auftreten, ist nicht verwunderlich, kennen wir doch Schädigungen der Kapillargefäße bei allen Schwermetallsalzen durch zu hohe Dosierung.

4. Die Dosierung erfolgte bei unseren Versuchen folgendermaßen: Es wurde als erste Injektion stets die Dosis von 0,01 g gegeben, hierauf dreimal die von 0,025 g, ebenso oft die von 0,05 g und 0,075 g, um dann bei 0,1 g als der Höchsteinzeldosis zu verbleiben. Die Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen betrugen bis zur Dosis von 0,075 g drei bis vier Tage, bei der Höchstdosis eine Woche. Von diesem Grundsatz wurde in den Fällen abgegangen, bei denen Temperatursteigerungen oder Eiweißausscheidung im Harn auftrat. Während der Menses wird die Behandlung ebenfalls ausgesetzt. Als Mindestdosis einer Kur wurden im allgemeinen 0,4 g angesehen. In den meisten Fällen erreichte die Gesamtdosis eine Höhe zwischen 0,56 g und 1,0 g, einmal wurden 2,06 g erreicht. Bei fast einem Viertel der Fälle (elf von 45) wurde die Behandlung vor Erreichen der selbst gesteckten Normalmindestdosis abgebrochen, teils wegen plötzlicher Kurbeendigung, teils wegen mangelnder Verträglichkeit.

Etwa die gleiche Dosierung empfehlen Tüchler und Ranzenhofer, die als Gesamtdosis 0,5 bis 0,65 g angeben. Goralewski und Arold gehen bis zur Einzeldosis von 0,2 g; die Intervalle bleiben bei ersterem stets drei Tage, bei letzterem schwankend zwischen drei und fünf Tagen. Go-

ralewski hat auch versucht, höhere Dosen zu geben, wobei jedoch starke Schmerzen im Injektionsarm auftraten. Nach einer Dosis von 0,4 g kam es zu Unruhe, Tachycardie, Muskelzittern und einer Herzattacke ähnlich der Angina pectoris. Nach einem Tage trat Ikterus auf. All diese Erscheinungen schwanden wieder, ohne daß irgend welche Schäden zurückgeblieben wären. Als Höchstdosis wird von Goralewski 0,61 und 2,41 g angegeben, wobei die Dosis von 2,41 g meist auf mehrere Kuren verteilt war. Arold gab zunächst 0,8 bis 1,2 g an und geht jetzt bis zur Gesamtdosis von 1,7 bis 2,0 g.

Die Injektion erfolgt stets intravenös. Es wurde von Goralewski auch die intramuskuläre Injektion versucht, aber wegen zu starker Schmerzhaftigkeit wieder aufgegeben. Gelegentliche perivenöse Injektionen verursachen eine geringe, lokale, entzündliche Reaktion mit starker Schmerzhaftigkeit, die einige Tage anhält. Sonstige Schäden traten hierbei nicht auf.

5. Die Verträglichkeit des Ebesals wird von den anderen Untersuchern als sehr günstig beurteilt. Wir sahen häufiger Zwischenfälle. Von unseren 45 behandelten Fällen mußte die Behandlung neunmal vor Erreichen der vorgesehenen Höchstdosis abgebrochen werden. In zwei Fällen war jedoch noch eine ausreichende Gesamtmenge erzielt worden (1,31 bzw. 0,56 g). Einer der neun Fälle war nur als Versuch behandelt worden und dürfte zu denen zählen, die Arold von der Behandlung ausgeschlossen wissen will.

Der Grund zur vorzeitigen Beendigung der Ebesalkur war in zwei Fällen eine mehrmalige Eiweißausscheidung im Harn, die auch nach längeren Pausen zwischen den einzelnen Injektionen immer wieder auftrat. In drei Fällen trat eine ausgesprochene Verschlechterung des klinischen Befundes, des Röntgenbefundes und des Allgemeinzustandes mit Vermehrung des Auswurfs und Temperatursteigerung auf. Bei einem hiervon war während einer früheren Kur anderswo bereits Überempfindlichkeit gegen Solganal festgestellt worden. In den übrigen vier Fällen war die stets etwa 12 bis 24 Stunden nach der Injektion auftretende wiederholte, etwa zwei Tage dauernde Temperatursteigerung der alleinige Grund zum vorzeitigen Abbrechen der Injektionskur. — Einer dieser Patienten wurde später mit Neo-Solganal weiter behandelt und zeigte dabei nie irgendwelche Reaktionen. —

Außer bei den eben erwähnten Fällen, bei denen die Temperatursteigerung zum Absetzen der Ebesalkur führte, traten noch in fünf weiteren Fällen Temperaturerhöhungen auf. In zwei hiervon genügte es, eine längere Ruhepause einzulegen, um dann mit kleinen Dosen die Injektionen komplikationslos fortsetzen zu können. Dreimal gelang es, durch gleichzeitige Cantan-Injektion mit dem Ebesal die Kur reaktionslos zu beenden.

In zwei Fällen gelang es, durch Cantanzusatz die Temperatursteigerung niedriger zu halten, aber nicht zu beseitigen. Diese Fälle wurden oben schon unter den abgesetzten mit genannt.

Gelegentlich sahen wir als Nebenbefunde flüchtiges, einmaliges Auftreten von Eiweisspuren im Urin, in einem Falle wurde einmal Urobilinogen nachgewiesen.

Bei der abschließenden Betrachtung der Verträglichkeit des Ebesals möchte ich folgende Feststellung treffen:

a) Trotzdem in 4,4 % der behandelten Fälle die Eiweißausscheidung im Urin zum Absetzen des Ebesals führte, halte ich eine bedeutende Nierenschädigung durch das Präparat nicht für gegeben. Zu diesem Schluß komme ich aus dem Grunde, weil bei Aussetzen der Therapie die Eiweißausscheidung bald wieder schwindet, und weil ein Patient mit einer Nephritis in der Anamnese und häufigeren positiven Eiweißbefunden im Harn vor Beginn der Ebesalkur während dieser stets eiweißfrei blieb, keine Nierenbeschwerden hatte, wie überhaupt sein Befinden stets gut blieb.

b) Als häufigste Komplikation sehen wir wiederholte Temperatursteigerungen nach der Injektion und zwar bei zwölf Fällen oder 26,6 %. Sie sind offenbar auf einen Vitamin C-Defizit zurückzuführen. Zu diesem Schluß kam ich nachträglich durch die Tatsache, daß sieben der zwölf entsprechenden Fälle in der vitaminarmen Zeit von Januar bis Ende April auftraten, und in fünf anderen durch Vitamin C-Gaben die Temperatursteigerung beseitigt (drei) bzw. erniedrigt werden konnte.

Als unbedeutende Begleiterscheinung sei noch erwähnt, daß mehr als die Hälfte aller mit Ebesal behandelten Patienten während der Injektion, besonders bei höheren Dosen, einen metallischen Geschmack angeben. Diese Angaben macht auch Arold. Alle diese Komplikationen traten auf

nach Dosen von 0,025 bis 0,1 g, also nicht allein bei den höheren Gaben.

Wir sahen im ganzen in 31 % der Fälle Komplikationen bedeutenderer Art, von denen ein Teil zur Aufgabe der Ebesalbehandlung führte. Im Gegensatz hierzu sieht Goralewski lediglich bei einem Prozent Eiweisausscheidung (bei 117 Fällen), niemals Fieber. Tüchler und Ranzenhofer geben bei im ganzen 10 Fällen einen mit Temperaturerhöhung bis 39,5° an. Arold sieht Komplikationen in Gestalt von Temperatursteigerungen und zum Teil auch von Blutbeimengung im Auswurf in fünf von 65 Fällen, die er jedoch nur als Behandlungsversuche ansieht und nicht mit in die Behandlungsstatistik aufnimmt, da die Befunde von vornherein nicht mehr sicher als für diese Behandlung geeignet betrachtet werden.

Die wenigen Fälle, in denen eine Verschlechterung des klinischen und röntgenologischen Befundes sowie des Allgemeinbefindens, Vermehrung des Auswurfs usw. festgestellt wurde, ebenso die eben beschriebenen Begleiterscheinungen lehren jedenfalls, daß auch in der Kupfertherapie sehr sorgfältige Beobachtung der Kranken notwendig ist. Auf Herd- und Allgemeinreaktionen muß besonders geachtet werden. Unbedingt erforderlich ist laufende Überwachung des Urins und des Urinsedimentes (Erythrocyten). Bei Kranken mit Leber- und Nierenschädigung sollte man Ebesal vorsichtshalber nicht geben.

C.

1. Die Behandlung unserer bisherigen Ebesalpatienten erfolgte zu zwei Drittel nur mit Ebesal und zu einem Drittel mit Ebesal in Kombination mit Thyteban. Es sei deshalb kurz etwas über dieses Mittel gesagt:

Thyteban ist eine von Schröder angegebene, von Schering hergestellte Tuberkulosebazillen-Vaccine. Es handelt sich hierbei um eine Behandlung mit durch einen Thymusextrakt abgebauten Tuberkulosebazillus bovinen Typs. Durch intrakutane Injektion entstehen papulo-nekrotische Tuberkulide, die keine Neigung zur Propagation zeigen. Es wird durch diese Behandlung eine gesteigerte Reaktivität erzielt. Herdreaktionen werden nur selten beobachtet. Die mit Thyteban behandelten Tiere zeigten eine gesteigerte Resistenz gegenüber späteren tuberkulösen In-

fekten. Die mit dieser Vaccine erzielten günstigen Ergebnisse in der Tuberkulosebehandlung wurden nach Schröder und Ginader noch verbessert durch gleichzeitige Applikation von Solganal.

Angeregt durch diese günstigen Ergebnisse wurde versucht, auch die Ebesalwirkung auf das tuberkulöse Krankheitsgeschehen durch gleichzeitige Thytebangaben zu verbessern. Es wird, wie schon erwähnt, intrakutan angewandt und zwar in Dosen von 0,1 bis 0,3 ccm, die im allgemeinen in zwei- bis dreiwöchigen Abständen gegeben werden. Gleichzeitige Applikation beider Mittel an einem Tage ist zu vermeiden. Es wurden durchschnittlich vier bis neun Injektionen pro Kur verabreicht. In einem Falle kamen nur zwei, in zwei weiteren Fällen drei Injektionen zur Anwendung.

2. Der größte Teil der mit Ebesal behandelten Patienten litt an einer produktiv-cirrhotischen Lungentuberkulose mit und ohne sichere Kavernen, drei zeigten eine produktive Erkrankung ohne wesentliche Cirrhose, zehn hatten neben produktiven Herdbildungen auch ausgesprochene exsudative Erscheinungen.

In zwölf Fällen wurde die Ebesalbehandlung eingeleitet nach Mißglücken der Pneumothoraxbehandlung, viermal bei eingehendem Pneumothorax, wobei nach dieser Behandlung, die sich meist über die normale Dauer hinaus erstreckt hatte, noch immer Verdacht auf kleine Resthöhlen bestand, zweimal nach Ablehnung der an sich notwendigen Thorakoplastik. Als Vorbereitung zur Plastik kam die Behandlung dreimal in Anwendung, einmal wurde nach Verschlechterung durch diese eine Plastik notwendig. Gleichzeitig mit einem Pneumothorax wurde Ebesal in drei Fällen angewandt, einmal fand links eine Pneumothaxbehandlung statt bei gleichzeitiger Vornahme einer Phrenicotomie rechts. In einem Falle wurde es nur versuchsweise angewendet bei einer trotz doppelseitiger Pneumothoraxbehandlung nicht zur Ruhe gekommenen Erkrankung, die überdies noch durch einen Diabetes mellitus kompliziert war. Nur in 18 Fällen wurde von vornherein die Ebesalbehandlung als alleinige Therapie angewendet.

3. In allen bisherigen Arbeiten über das Ebesal wird besonders auf die gute Beeinflussung des Allgemeinbefindens hingewiesen. 48 von 60 Patienten haben nach

Arold spontan Angaben über Besserung des Allgemeinbefindens während der Behandlung gemacht. Der Appetit wurde gesteigert. Goralewski fand eine Durchschnittszunahme von 6,6 kg pro Patienten, 111 der 117 behandelten Kranken hatten Gewichtszunahmen, nur sechs Gewichtsabnahmen zu verzeichnen. Tüchler und Ranzenhofer geben gutes Allgemeinbefinden an und finden nur in einem von zehn Fällen eine Gewichtsabnahme.

Hierzu ist zu sagen, daß von den 45 von uns mit Ebesal Behandelten sich fast alle recht wohl fühlten — mit Ausnahme der mit Temperaturerhöhung Reagierenden, während der Dauer dieser Reaktion —. Spontane Angaben über eine Besserung des Allgemeinbefindens wurden in keinem Falle gemacht, aber auch auf Befragen waren Angaben in dieser Richtung nicht zu erhalten. In sieben von den 45 Fällen kam es zu geringen Gewichtsabnahmen. Die Durchschnittszunahme betrug 3,69 kg, die etwa dem Jahresdurchschnitt von 3,82 kg unserer R.f.A.-Patienten entspricht.

Sicher ist nach diesen Ausführungen, daß das Allgemeinbefinden der Ebesalpatienten durch die Behandlung nicht beeinträchtigt wird. Eine wesentliche Besserung konnte bei uns in dieser Beziehung meist jedoch auch nicht festgestellt werden. Die Gewichtszunahme entspricht etwa dem letzten Jahresdurchschnitt aller Patienten.

4. Bei der Auswertung der Behandlungsergebnisse in Bezug auf die Blutsenkung ist zu sagen:

In zehn Fällen (22,2 %) war die Senkungsgeschwindigkeit stets normal oder zeigte nur leichte Schwankungen im Normalen; in 19 Fällen (42,2 %) trat durch die Behandlung eine Besserung auf, in sieben Fällen (15,6 %) eine Verschlechterung; neunmal (20 %) blieben die Senkungswerte unverändert erhöht.

Diese Ergebnisse erscheinen eher etwas günstiger als die der anderen Untersucher, von denen Goralewski in 39 % der Fälle eine Besserung, Arold meist keine Änderung der Senkung feststellten. Es konnten keine wesentlichen Unterschiede in den Ergebnissen bei der kombinierten und einfachen Ebesalbehandlung festgestellt werden.

5. Über die Einwirkungen auf das Blutbild finden wir bei Tüchler und Ranzenhofer angeführt, daß Linksverschiebungen gut beeinflußt werden. Arold betont lediglich, daß schon bei Beginn der Ebesalbehandlung das Blutbild möglichst normal sein soll.

Dieser Forderung genügten in unserer Versuchsreihe 26 Patienten (57,8 %). Gebessert — durch Beseitigung der Linksverschiebung — wurden zehn (22,2 %). Eine leichte Linksverschiebung blieb in einem Falle (2,2 %) bestehen. Eine leichte Verschlechterung des Blutbildes trat in acht Fällen (17,8 %) auf, von denen zwei allerdings nicht berücksichtigt werden können, da der Blutausstrich zwei Tage nach einer Thytebaninjektion gemacht wurde. Bereits Schröder und Ginander fanden stets eine Linksverschiebung nach Thytebaninjektionen, die erst allmählich verschwindet, entsprechend einer Heilphase nach Schilling.

Es kann also auch hier von einer im allgemeinen guten Beeinflussung durch unser Mittel gesprochen werden. Wesentliche Abweichungen konnten auch hier durch gleichzeitige Thytebangaben nicht beobachtet werden.

6. Das Verhalten der Leukocyten ist folgendes:

In 37 % der Fälle bestanden stets normale Werte, in 35,6 % sanken die anfangs erhöhten Werte zum Normalen herab, in 26,6 % trat eine geringe Leukocytenvermehrung auf. Hierbei müssen allerdings einige interkurrente Erkrankungen mit berücksichtigt werden, so daß die ungünstigen Beeinflussungen nicht ohne weiteres nur auf die Einwirkung des Ebesals zurückgeführt werden können. Eine überwiegend günstige Auswirkung der Ebesalbehandlung auf die Leukocytenwerte scheint einzutreten. Auch hier konnte die kombinierte Behandlung keine abweichenden Ergebnisse erzielen.

7. Anders scheint dies in Bezug auf Beseitigung der Bazillenausscheidung zu sein. Bei 29 von den 45 Behandlungsfällen waren Tuberkelbazillen während der ganzen Kur nicht nachweisbar. In zwei Fällen traten Bazillen nach einigen Ebesalinjektionen erstmalig während der Kur auf. Diese Fälle waren sicher aber bereits vorher als fakultativ offen zu betrachten und in einem der beiden waren kurz vor Kurbeginn noch Stäbchen im Auswurf nachgewiesen worden. Immerhin trat gleichzeitig eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit vermehrtem Sputum auf, und die Bazillen schwanden bis Kurabschluß nicht wieder.

Von den 14 Patienten, die zu Beginn der Ebesalkur positiv waren, verloren 9 (64,3 %) die Bazillen. Die ursprünglich Bazillen ausscheidenden Kranken verteilen sich

gleichmäßig zu je sieben auf die Ebesal- und die kombinierte Ebesal-Thyteban-Behandlung. Die Ergebnisse der kombinierten Behandlung sind hier offenbar günstiger. Nur einer von diesen sieben Patienten behielt die Bazillen, während bei den übrigen sechs die Bazillenausscheidung schwand. Die günstige Wirkung erwies sich also in 85,7 % der Fälle. Bei den allein mit Ebesal Behandelten beträgt diese Zahl nur 42,7 %, da nur drei von sieben negativ wurden.

Die drei bisherigen Arbeiten zeigen für das Schwinden der Tuberkelbazillen im Auswurf während der Ebesalkur folgende Ergebnisse:

51 % (Goralewski), etwa 50 % (Arold) und 33,3 % (Tüchler und Ranzenhofer). Unsere entsprechende Zahl von 64,3 % ist also etwas günstiger als die der anderen Untersucher. Hervorzuheben ist vor allem, daß durch die kombinierte Behandlung ein etwa um 100 % günstigeres Behandlungsergebnis erzielt werden konnte als durch das Ebesal allein. Ich bin mir durchaus klar darüber, daß dieses Verhältnis — vielleicht durch die zu geringe Zahl der Fälle — zu günstig für die kombinierte Behandlung ist. Erst größere Untersuchungsreihen werden hierüber noch weiteren Aufschluß geben müssen. Immerhin dürften diese Ergebnisse zu denken geben und mindestens Veranlassung zu weiteren Versuchen in dieser Richtung sein.

Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß eine Umrechnung in Prozente bei so kleinen Zahlen natürlich stets große Fehlerquellen birgt. Um aber überhaupt Vergleichsmöglichkeiten zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Bearbeiter zu erhalten, glaubte ich, auf sie nicht verzichten zu können.

8. In sozialer Hinsicht sei erwähnt, daß bei 71 % der Behandlungsfälle eine Wiederherstellung genügender Berufsfähigkeit durch die Ebesalkur erzielt werden konnte. Nur 29 % wurden als nicht berufsfähig entlassen. Bei dieser letzten Zahl muß allerdings berücksichtigt werden, daß die drei Patienten, die nur zur Vorbereitung der Thorakoplastik behandelt wurden, mit eingerechnet wurden. Außerdem war bei einigen Patienten nach kurzer Zeit mit Wiederherstellung der Berufsfähigkeit zu rechnen. Die Kur wurde jedoch vorzeitig beendet, sodaß zum Zeitpunkt der Entlassung diese noch nicht als berufsfähig erfolgen konnte.

9. Am wichtigsten in der Beurteilung des Heilerfolges scheint mir die vergleichende Betrachtung des Röntgenbildes zu sein. Von 45 Fällen zeigten in unserer Versuchsreihe 41 (91 %) eine röntgenologisch nachweisbare Besserung, von denen diese bei 33 als gut zu bezeichnen ist, während acht einen geringeren, aber ausreichenden Besserungsgrad erreichten. Verschlechterung zeigten drei Fälle, einer blieb ungebessert. Es entfallen hier die drei Verschlechterungen auf die einfache Ebesalbehandlung, während der ungebesserte Fall kombiniert behandelt wurde. Ich glaube hieraus nicht den Schluß ziehen zu können, daß die eine Behandlungsart der anderen in dieser Richtung überlegen ist; denn wahrscheinlich wäre bei dem einen oder anderen Patienten Thyteban noch zusätzlich gegeben worden, wenn sich nicht inzwischen die Unverträglichkeit gegenüber Ebesal herausgestellt hätte. Es können also die Mißerfolge der Behandlung nur als Ganzes angesehen werden, nicht aber auf kombinierte und nicht kombinierte Behandlungsmethode verteilt werden.

Wie sehen nun die Fälle, bei denen wir Mißerfolge sahen, aus?

In einem Falle handelte es sich lediglich um einen Behandlungsversuch mit Ebesal, nachdem eine drei- bis vierjährige doppelseitige, allerdings unvollständige Pneumothoraxbehandlung nicht zum Ziele geführt hatte. Es bestand bei Behandlungsbeginn beiderseits noch ein Restpneumothorax. Beide Lungen waren in toto durchsetzt mit Herden meist noch exsudativen Charakters, und es bestand beiderseits noch begründeter Verdacht auf kleine restliche Einschmelzungen. Als Komplikation kam ein mittelschwerer Diabetes mellitus hinzu. Das Blutbild konnte als etwa normal angesehen werden. Bereits nach der dritten Injektion (0,025 g) zeigte sich eine Temperatursteigerung bis 38°. Nach Cantanbeigabe wurde die gleiche Dosis vertragen. Bei einem Steigerungsversuch auf die Dosis von 0,05 g traten trotz Cantan wieder die gleichen Temperaturen auf, und das Präparat mußte abgesetzt werden. Das Allgemeinbefinden hatte sich verschlechtert, Bazillen traten im vermehrten Auswurf wieder auf. Es kam weiter hinzu eine Pleuritis exsudativa, nachdem beide Pneus eben eingegangen waren. Links waren deutlich klingende Rasselgeräusche zu hören. Der linksseitige Pneumothorax wurde hierauf wieder angelegt.

Im zweiten Fall handelte es sich um eine rechtsseitige exsudative Erkrankung, bei der auswärts nach mißlungenem Pneumothoraxversuch eine Phrenicusexhairese rechts ausgeführt worden war. Das Blutbild war als völlig normal anzusehen. Nach insgesamt vier Injektionen, die alle nicht die Dosis von 0,025 g überschritten, traten geringe Temperaturerhöhungen mit starker Verschlechterung des Allgemeinbefindens auf. Vor allem waren in dem wieder vermehrten Auswurf Tuberkelbazillen nachzuweisen, auch das Blutbild verschlechterte sich (Linksverschiebung). Das Röntgenbild zeigte nach einiger Zeit eine Verschlechterung, indem die exsudativen Erscheinungen zunahmen. Die Patientin erholte sich nur sehr langsam und brach schließlich die Kur ab.

Bei dem dritten Fall kam die ungünstige Reaktion nicht sehr überraschend, da bereits in einem früheren Heilverfahren anderswo eine Überempfindlichkeit gegenüber Solganal festgestellt worden war. Es handelte sich um eine alte, produktiv-cirrhotische, vorwiegend rechtsseitige Lungentuberkulose mit kleiner Spitzenkaverne und Bazillenausscheidung. Auch hier kam es vor Erreichen unserer Höchstdosis von 0,1 g bei Injektion von 0,075 g Ebesal zur Temperatursteigerung bis 38,1°. Das Allgemeinbefinden war jetzt verschlechtert, die Auswurfmenge nahm stark zu. Das Blutbild blieb etwa normal. Eine kurz danach angefertigte Röntgenaufnahme zeigte deutlich verstärkte perifokale Entzündungsvorgänge und Deutlicherwerden der Kaverne. Das Präparat wurde abgesetzt und der Prozeß später mit Plastik angegangen.

Der ungebesserte Fall zeigte an sich keine Besonderheiten, außer daß es zu einer ganz vorübergehenden Bazillenausscheidung kam. Es handelte sich um eine produktiv-cirrhotische Erkrankung mit exsudativen Herden und kleinen Einschmelzungen rechts. Ebesal wurde bis zum Kurschluß verabfolgt.

Die Mißerfolge setzen sich also zum größten Teil aus exsudativen Fällen zusammen, wodurch besondere Vorsicht bei der Behandlung derartiger Erkrankungen geboten scheint. Auffallend war die ungünstige Reaktion bereits bei niedriger Dosierung.

Andererseits wurden sieben exsudative Lungentuberkulosen gut beeinflußt, mehrere sogar auffallend gut. Ein Fall sei hier erwähnt: Eine Patientin erkrankte vor mehre-

ren Jahren doppelseitig. Links wurde ein Pneumothorax mit guter Wirkung angelegt, rechts mißlang die Anlage. Die Kranke machte mehrere Kuren, bei denen sich der rechtsseitige Befund — produktiv-exsudativ mit kleiner Einschmelzung — nicht veränderte. Erst bei der kombinierten Ebesal-Thytebanbehandlung trat eine vermehrte Cirrhose, Schwinden der exsudativen Erscheinungen und der kleinen Kaverne rechts ein. Aus diesem Falle glaube ich besonders deutlich ersehen zu haben, daß durch die Ebesalbehandlung, in diesem Falle durch die kombinierte, ein besserer Erfolg erzielt werden kann als durch die üblichen allgemeinen, konservativen Behandlungsmethoden.

Jedenfalls geht daraus hervor, daß durchaus nicht jeder exsudative Prozeß für die Ebesalbehandlung ungeeignet ist. Weitere Erfahrungen werden zeigen müssen, welche Erkrankungsformen noch für das Medikament geeignet sind und welche nicht.

Der größte Teil der röntgenologisch gebesserten Fälle waren solche produktiv-cirrhotischen Charakters, größtenteils mit Kavernen oder Verdacht darauf. Die Cirrhose wurde meist vermehrt, Streuherde besonders gut beeinflußt, oft bis zum völligen Schwinden, Kavernen wurden kleiner und oft schwand der Kavernenverdacht.

Erwähnt sei noch, daß bei jeder röntgenologischen Verschlechterung auch eine Temperatursteigerung zu finden war; auf sie muß also während der Behandlung besonders geachtet werden. Andererseits fanden sich in Fällen mit Temperaturerhöhung nach einzelnen Injektionen häufig recht gute, überdurchschnittliche Besserungen, auch wenn das Ebesal bereits vor Erreichen der selbstgesteckten Mindestdosis wegen dieser Reaktion abgesetzt werden mußte. Es scheint die Wirkung des Mittels also weniger auf der absoluten, möglichst hohen zugeführten Menge zu beruhen, sondern hierbei dürfte die wechselnde Empfindlichkeit des kranken Organismus eine wichtige Rolle spielen. Um dies besonders zu berücksichtigen, halte ich niedrige Dosierung oder ganz langsames Einschleichen bis zur Dosis von 0,1 g für besonders wichtig, wenn Rückschläge bei dieser Behandlung vermieden werden sollen.

Eine Auswertung der Wirkung eines Medikamentes ist gerade bei der Lungentuberkulose recht schwierig. Im Laufe eines monatelangen Heilverfahrens bessert sich vielfach auch ohne besondere medikamentöse Behandlung der

Lungenbefund, Blutbild, Senkung usw. Wenigstens teilweise kann das auf die Ruhe, klimatische und allgemein hygienisch-diätetische Faktoren zurückgeführt werden. Jedenfalls ist es nicht ohne weiteres statthaft, jede Besserung, die während der Kur beobachtet wird, gleich als Folge einer bestimmten Medikation anzusehen. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte glaube ich aber doch, recht gute Beeinflussungen des Krankheitsgeschehens beobachtet zu haben, die mindestens zum großen Teil als Wirkung des Ebesals anzusehen sind und über die auch ohne Medikament eintretenden Besserungen hinausgehen.

10. Fünf leichtere Kehlkopfbefunde (einseitige Infiltrierungen), die als Nebenbefunde auftraten, konnten gut beeinflußt werden. Ein ausgedehnterer Kehlkopfbefund blieb unverändert.

D.

Zusammenfassend kann über das Ebesal und die Ergebnisse der Behandlung mit diesem Präparat bei Lungentuberkulose nach eigenen Erfahrungen gesagt werden:

Röntgenologisch nachweisbare Besserungen traten in 91 % der Fälle ein.

Von den anfangs positiven Fällen verloren durch die Behandlung 64,4 % die Bazillen.

Genügende Berufsfähigkeit konnte bei 71 % erzielt werden.

Das Blutbild konnte in einer Reihe von Fällen (22 %) gebessert werden.

Die Blutsenkung zeigte bei 42 % eine Besserung. Die anfangs erhöhte Leukocytenzahl wurde bei 35 % gesenkt.

Eine bedeutende Beeinflussung das Allgemeinbefindens trat nicht ein. Die Gewichtszunahme entsprach dem allgemeinen Jahresdurchschnitt.

Die kombinierte Ebesal-Thytebanbehandlung scheint eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse in Bezug auf Schwinden der Bazillen im Sputum zu bewirken, ebenso wie auch die Kombination von Gold mit Thyteban bessere Resultate ergibt als die Goldtherapie allein.

Die Dosierung erfolgt tunlichst in möglichst kleinen Dosen und soll als Einzeldosis nicht 0,1 g überschreiten. Die Gesamtdosis bei einer Ebesalkur liegt meist zwischen 0,5 und 1,0 g, jedoch werden Mengen bis zu 2 g ohne

weiteres vertragen. Aber auch Gesamtdosen unter 0,4 g zeitigen oft noch gute Ergebnisse.

Die Verträglichkeit konnte nicht als so günstig festgestellt werden, wie das bei den anderen Untersuchern der Fall war. In 31 % aller Fälle traten Komplikationen meist in Gestalt von Temperatursteigerungen auf, die bei 20 % zum Absetzen dieser Therapie führten. In einer Anzahl von Fällen konnte die Verträglichkeit durch Cantangaben wesentlich verbessert werden, auf jeden Fall sind aber die Temperaturerhöhungen hierdurch weitgehend günstig beeinflußbar.

Für die Ebesalbehandlung kommen in der Hauptsache knotig-cirrhotische Prozesse mit kleineren Einschmelzungen, aber auch nicht mehr zu labile exsudative Erkrankungen in Frage. Bei diesen ist besonders auf das Blutbild vor und während der Behandlung zu achten. Als Vorbereitung für chirurgische Therapie kann das Ebesal ebenfalls Gutes leisten.

Leichte spezifische Kehlkopfbefunde werden gut beeinflußt.

E.

Betrachten wir zum Abschluß kurz alle Fälle der bisher veröffentlichten Arbeiten über die Ebesalbehandlung mit unseren zusammen, so stellen wir zunächst fest, daß es sich um 232 Krankheitsfälle handelt. Von diesen 232 konnte eine Besserung erzielt werden bei rund 175 oder 75 %. Diese Zahl ist sicher noch zu niedrig, sie ist aber ganz genau nicht feststellbar, da nicht in allen Arbeiten die Zahl der sicher Gebesserten und die der erfolglosen Behandlung herausgestellt wurde.

Eine sichere Verschlechterung scheint nur in drei Fällen (1,3 %) eingetreten zu sein. Wenn auch diese Zahl klein ist, so zeigt sie doch, daß Ebesal kein vollkommen gleichgültiges Medikament ist und eine strenge Indikation und besondere Vorsicht in der Anwendung verlangt.

179 Patienten schieden bei Behandlungsbeginn Tuberkelbazillen aus. Von diesen wurden im Verlaufe der Behandlung 96 (53,6 %) negativ. Diese Zahl erscheint besonders wichtig deshalb, weil es sich bei dem vorliegenden Krankengut meist um Fälle handelt, die einer aktiveren Therapie nicht zugänglich waren.

Gute Beeinflussung der Blutsenkung erfolgte etwa bei 30 bis 40 % der Behandelten.

Über das Blutbild können noch keine sicheren Werte angegeben werden, da vor allem in der Arbeit mit der größten Behandeltenzahl hierauf noch nicht eingegangen worden ist. Es soll dies in einer späteren Arbeit erst geschehen.

Im allgemeinen wird eine gute Beeinflussung des Allgemeinbefindens angegeben. Es kann hierzu mindestens jedenfalls gesagt werden, daß keine auffallend ungünstigen Wirkungen auf das Allgemeinbefinden zu verzeichnen sind.

Auffallend ist die geringe Zahl der Komplikationen, die ich jedoch nicht bestätigen konnte. Es treten doch häufiger Temperatursteigerungen auf, die zum Aufgeben der Ebesaltherapie zwingen. Seltener führt hierzu eine zwar vorübergehende, aber nach jeder Injektion wieder auftretende Eiweißausscheidung im Harn. Andere Komplikationen spielen offenbar keine Rolle.

Als wichtigste Ergebnisse meiner Betrachtungen glaube ich folgende Tatsachen ansehen zu müssen:

a) Temperatursteigerungen treten meist bei Vitamin C-Mangel auf und werden daher besonders im Winter und Frühjahr gehäuft gefunden. Es empfiehlt sich deshalb, in dieser Zeit vor allem die Ebesalbehandlung durch C-Vitamingaben zu unterstützen.

b) Durch die kombinierte Ebesal-Thytebanbehandlung scheinen bessere Behandlungsergebnisse vor allem in Bezug auf Schwinden der Tuberkelbazillen aus dem Auswurf zu erzielen zu sein. Dies muß jedoch noch durch längere Beobachtung endgültig bestätigt werden.

Zur Indikationsstellung sei gesagt, daß es sich bei den bisher mit Ebesal Behandelten meist um Fälle handelte, die aktiver Therapie nicht zugänglich sind oder die diese ablehnen. Es sind meist ältere Fälle produktiv-cirrhotischen Charakters, oft allerdings mit exsudativem Einschlag und meist mit Kavernenbildung oder Verdacht hierauf. Es ist stets zu beachten, daß desolate oder sehr labile Krankheitsfälle nicht oder noch nicht für diese Behandlung geeignet sind. Man lege auch Wert darauf, daß das Blutbild möglichst normal ist. Die Tuberkulin-Hautreaktion wird bei Behandlungsbeginn stets positiv sein

müssen, wenn auch meist nur ziemlich schwach. Stets genau zu kontrollieren ist der Urin auf Eiweiß.

Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren scheint das Ebesal durchaus geeignet zu sein, in der Behandlung vornehmlich der Lungentuberkulose Gutes zu leisten und die Ergebnisse der allgemeinen, konservativen Behandlung zu verbessern, wenn eben bei der Auswahl der Patienten und während der Durchführung der Injektionskur genügend große Sorgfalt und Achtsamkeit waltet.

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Bittorf und Herrn Chefarzt Dr. Zwirner für ihr mir erwiesenes Entgegenkommen und die Förderung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturangaben

Schröder, Georg: Grundsätzliches zur spezifischen und unspezifischen Reiztherapie, zur Chemo- und Pharmakotherapie der Tuberkulose.

Ergebnisse der gesamten Tuberkuloseforschung, Band IV.

Goralewski, Godehard: Das Kupfer in der Behandlung der Lungentuberkulose.

Zeitschrift für Tuberkulose, Band 84, Heft 6.

Arold, Conrad: Über die Behandlung der Lungen- und Kehlkopftuberkulose mit Kupfersalzen (Ebesal).

Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Band 95, Heft 2.

Tüchler und Ranzenhofer: Cuprion, ein neuartiges Schwermetallsalz zur Behandlung der Tuberkulose.

Wiener Medizinische Wochenschrift, 90. Jahrgang (1940), Heft 7.

Schröder, Georg: Über die spezifische Behandlung der Tuberkulose mit besonderer Berücksichtigung des Thyteban-Schering.

Deutsches Tuberkuloseblatt, 14. Jahrg. (1940), Heft 3.

Ginader, Rudolf: Über die Behandlung der Lungentuberkulose mit Thyteban.

Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Band 93, Heft 5.

Lebenslauf

Am 14. Oktober 1909 wurde ich als Sohn des Fabrikteilhabers Ernst Hampel und seiner Ehefrau Berta, geb. Müller, zu Ober-Peilau I (jetzt Gnadenfrei i. Schl.) geboren. Ich besuchte zunächst drei Jahre die Volksschule meines Heimatortes und dann das Realgymnasium zu Reichenbach (Eule), wo ich Ostern 1929 die Reifeprüfung bestand. Danach studierte ich Medizin und bestand am 19. Dezember 1934 an der Universität Breslau das Staatsexamen mit „sehr gut".

Als Praktikant war ich an der Heilstätte Moltkefels in Nieder-Schreiberhau und an den inneren Abteilungen des Krankenhauses Bethanien in Breslau und des Beobachtungskrankenhauses der LVA. Schlesien in Breslau tätig. Hierauf erledigte ich nach erfolgter Approbation am 1. Januar 1936 das Landvierteljahr. Als Assistenzarzt war ich an der Lungenheilstätte Schielo (Ostharz), dem Sanatorium Dr. Jaenisch in Wölfelsgrund, der Tuberkulose-Beratungsstelle in Bremen und seit 1. Juli 1938 an Dr. Kontnys Waldsanatorium in Obernigk beschäftigt. Seit Juli 1940 habe ich an dieser Anstalt die Oberarztstelle inne.

1936 meldete ich mich freiwillig zur Ableistung einer militärischen Übung und habe seitdem regelmäßig geübt. Mit Wirkung vom 1. März 1940 wurde ich zum Assistenzarzt der Reserve befördert. Während der Dauer des gegenwärtigen Krieges wurde ich bisher unabkömmlich gestellt.

Der Partei, der SA. und dem NS-Ärztebund gehöre ich an, ebenso bin ich beim Amt für Volksgesundheit zugelassen. Seit Mai 1939 bin ich verheiratet.

Erwin Hampel.